Avertissement : notes prises au vol… erreurs possibles… prudence !

Mardi 3 septembre 2019
Hôpital cantonal de Genève

Maladies hépatiques après greffe de moelle osseuse

Prof. Laurent Spahr

Le nombre de transplantations de cellules souches (TCS) qu'elles soit autologues ou allogènes augmente chaque année.

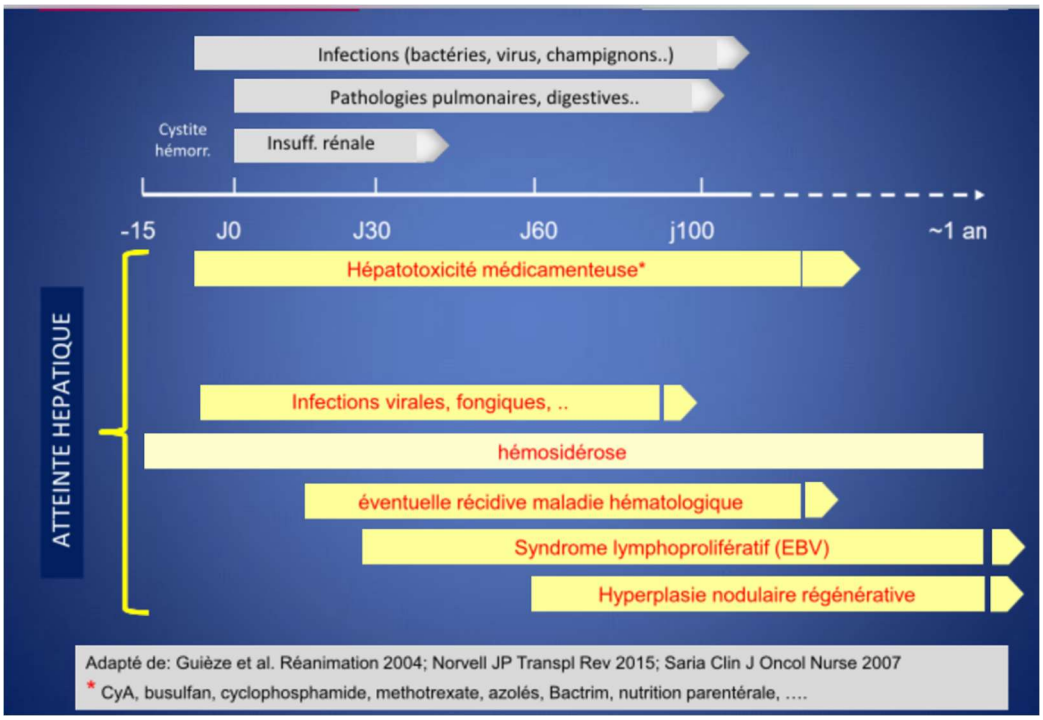
Les problèmes que l'on rencontre après TCS peuvent être liés :

- à la toxicité médicamenteuse
- aux infections
- aux cytopénies (anémies, leucopénies, thrombopénies)
- à la perturbation des tests hépatiques
- aux maladies hématologiques
- aux problèmes digestifs (malnutrition, troubles du transit, etc…)

Les problèmes hépatiques vont dépendre :

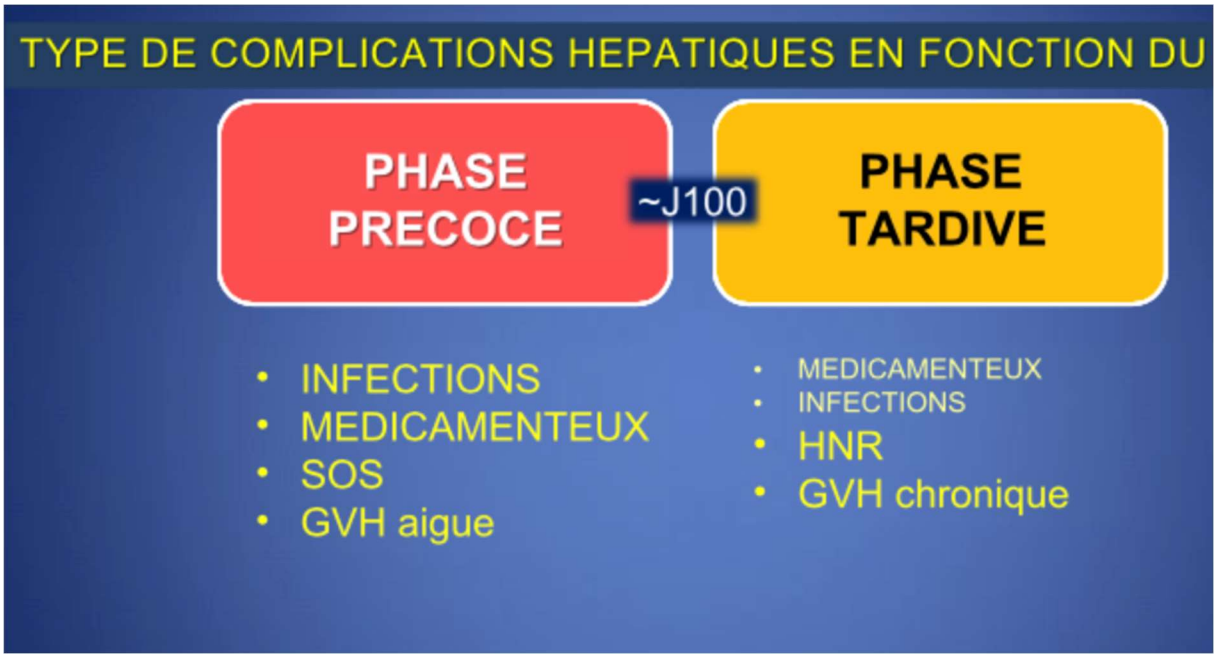
- des traitements de conditionnement avant la TCS
- de l'âge du receveur, ses comorbidités, une maladie hépatique préexistante
- du degré de compatibilité s'il s'agit d'une allogreffe
- de la dose de radiothérapie s'il y en a eu une.

L'image ci-dessous résume les 100 jours de tous les dangers…post greffe….



L'hépatotoxicité médicamenteuse est liée à l'utilisation de molécules comme le busulfan, la cyclosporine A, le cyclophosphamide, le méthotréxate, les azolés (antifongiques), le Bactrim et la nutrition parentérale.

Les 2 autres complications hépatiques sont **le SOS pour syndrome d'obstruction sinusoïdale** (ancienne maladie véno-occlusive du foie) et **la GVH (graft versus host disease).**



Dans la phase aiguë, c'est surtout SOS et GVH, dans la partie chronique, c'est l'hyperplasie nodulaire régénérative (HNR) et la GVH chronique.

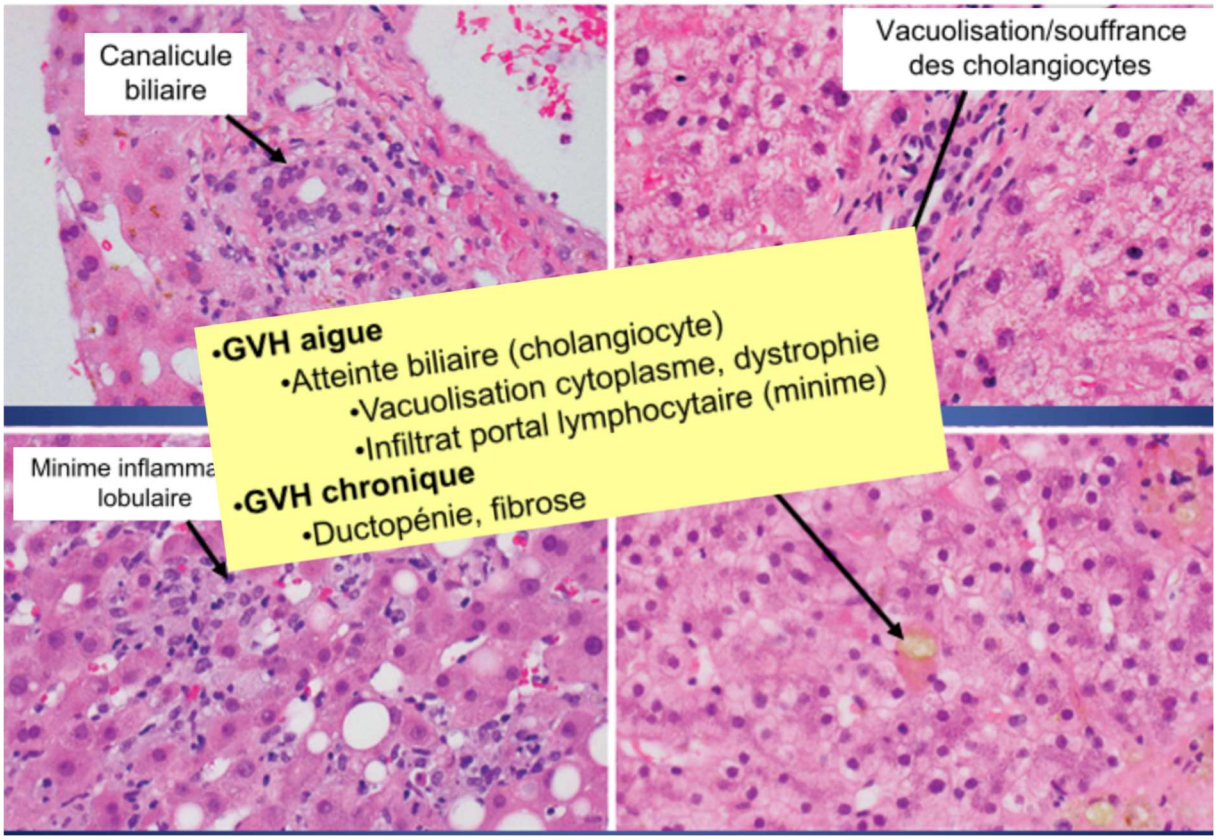
Pour s'y retrouver on a :
- le délai d'apparition
- les manifestations cliniques
- l'imagerie
- les valeurs biologiques
- les paramètres hémodynamiques et l'histologie.

La survenue de SOS ou de GVH sont des prédicteurs indépendants de mortalité (OR 4.57).

La survenue d'une cholestase post-greffe peut être due à :
- un obstacle biliaire
- une sepsis
- une hépatotoxicité
- une GVH

La GVH touche les petits canalicules biliaires et va induite des complications biologiques à ce niveau…Il s'agit d'une agression des cellules du receveur par les cellules immunocompétentes du donneur environ 15 jours après la prise de greffe, pouvant toucher n'importe quel organe : peau, tube digestif, poumon, foie avec en particulier des altérations typiquement cholestatiques.

L'histologie montre ces images typiques de cholangiocytes en souffrance, avec en bas à droite la formation de bouchons biliaires pouvant conduire à une fibrose biliaire.



Ce qui favorise une GVH aiguë c'est essentiellement le « matching » entre le donneur et le receveur et l'intensité du traitement myéloablatif (qui augmente la fréquence de GVH par rapport à un conditionnement réduit).

Le SOS affecte lui le réseau microvasculaire du foie en particulier la veine centrolobulaire.
Les médicaments comme le cyclophosphamide, la cytosine-arabinoside, le busulfan, le melphalan favorisent tous la survenue d'un SOS.

Après SOS, on peut assister à une transformation nodulaire du foie (HNR) pouvant conduire à une hypertension portale.

La bonne nouvelle c'est que ces complications sont quand même en train de diminuer… (y compris les toxicités hépatiques médicamenteuses : DILI).

Incidence de complications hépatiques graves après greffe de moelle osseuse sur 15 ans (Seattle)

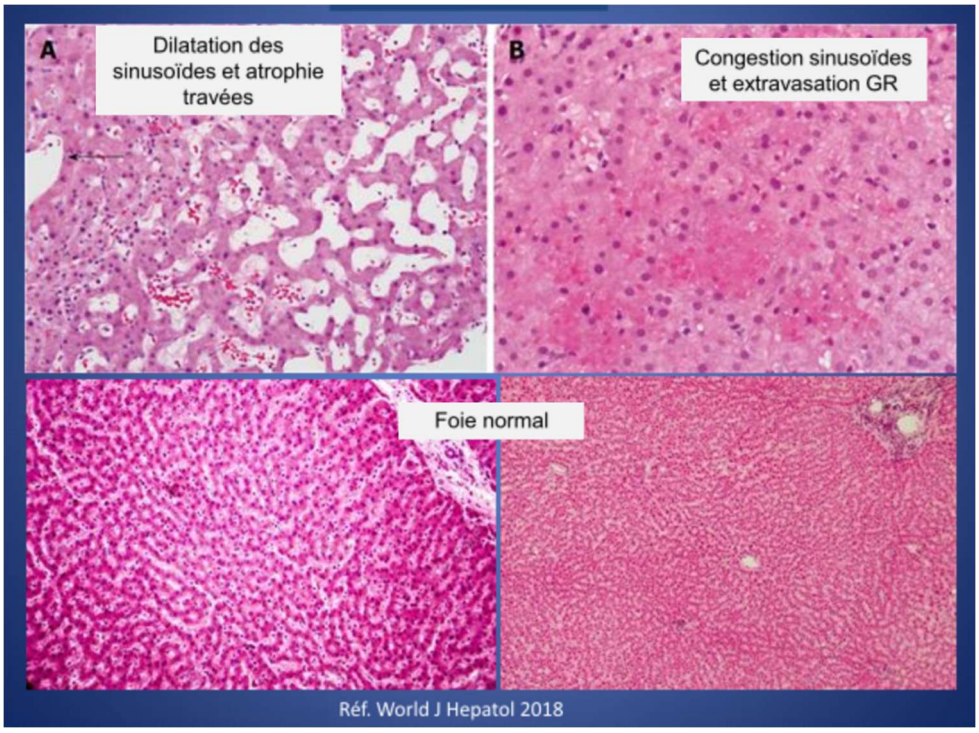
	1992-1995 n=1315	1995-1998 n=1213	1998-2001 n=1139	2001-2004 n=1233	2004-2007 n=1325	1992-2007 n=6225
SOS	1.22%	1.07%	0.79%	0.41%	0.23%	0.74%
DILI	0	0	0.09%	0%	0.08%	0.03%

DILI: drug-induced liver injury

Lorsqu'il y a suspicion de SOS, l'examen doppler de la veine sus-hépatique est caractéristique et sur le scanner, on observe une hétérogénéité du parenchyme, conséquence des modifications circulatoires.

On peut aussi mesurer la pression portale lors de la biopsie du foie par voie trans-jugulaire, et mettre en évidence une hypertension portale.

Les complications de ce genre d'examen sont rares.



On observe à l'histologie la congestion des sinusoïdes et l'extravasation des globules rouges…

Aux HUGs…sur 10 ans… 16 patients après TCS ont bénéficié d'une biopsie trans-jugulaire avec mesure de la pression portale, et l'on voit que tous les patients avec un SOS avaient une pression portale augmentée.

HUG 2009-2019 16 patients: GVH (n=10) et SOS (n=5)
Perturbations des TH dans les ~ 100 jours post greffe

Paramètre	SOS	GVH	p value
ALT (IU/L)	104 ± 99	143 ±126	NS
AlkPh (IU/L)	117 ± 83	139 ±103	NS
GGT (IU/L)	229 ± 210	260 ± 161	NS
Bilirubine (umol/L)	19.5 ± 13.5	31.6 ± 35	NS
HVPG (mmHg)	13.6 ± 4	5 ± 2	<0.016
Doul abdo + ascite	n=3	n=1	NS
Ictère	n=2	n=1	NS

Performance diagnostique des paramètres cliniques + biologiques = insuffisante!

Lors de GVH, il faut intensifier l'immunosuppression en particulier avec les corticoïdes.

Dans le SOS, le traitement est à base de **Defibrotide** (mélange d'oligodéoxyribonucléotides de la muqueuse intestinale de porc).

Plus le Defibrotide est administré précocement, plus il est efficace (d'où l'intérêt de faire un diagnostic précoce).

Un mot sur l'acide ursodéoxycholic (DeUrsil®) qui améliore la survie des patients subissant une greffe allogénique.

On retiendra que :

Conclusions

- Greffe de cellules souches hématopoïétiques est devenue un traitement relativement fréquent
- Perturbation des tests hépatiques post greffe
  - Incidence élevée
  - Plusieurs causes possibles!..
- La réaction GVH et le SOS sont des complications potentiellement graves
  - Importance d'un diagnostic précoce
  - Clinique, biologie, imagerie…..
    - → Hémodynamique hépatique, histologie
- Mesures préventives possibles (SOS)

Compte-rendu du Dr Eric Bierens de Haan ericbdh@bluewin.ch
transmis par le laboratoire MGD colloque@labomgd.ch